

U B L I Q U E F R A N C A I S E



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 06 MARS 2001

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>27 JUIN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0008203</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>27 JUIN 2000</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif) 35838			
<b>C nfirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date: ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date: ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date: ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES CYCLOPROPANQUES 1,1 ET 1,2-DISUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »	
Nom ou dénomination sociale		ADIR ET COMPAGNIE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE CEDEX
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>27 JUIN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0008203</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>V s références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		35838	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		DERBOIS	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		ADIR ET COMPAGNIE	
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques :</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Catherine DERBOIS, Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  CONTRE G	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

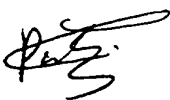
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif)		35838	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		000 8203	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> NOUVEAUX COMPOSES CYCLOPROPANQUES 1,1 ET 1,2-DISUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		GOLDSTEIN	
<b>Prénoms</b>		Solo	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	11, rue du Bac	
	<b>Code postal et ville</b>	92150	SURESNES
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		GUILLONNEAU	
<b>Prénoms</b>		Claude	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	21, rue des Bergères	
	<b>Code postal et ville</b>	92140	CLAMART
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		CHARTON	
<b>Prénoms</b>		Yves	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	9, allée Esterel	
	<b>Code postal et ville</b>	92330	SCEAUX
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (N m t qualité du signataire)</b>  Catherine DERBOIS, Ingénieur Brevets		Le 27 Juin 2000  	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		35838	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0008203	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES CYCLOPROPANQUES 1,1 ET 1,2-DISUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  ADIR ET COMPAGNIE 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LOCKHART	
Prénoms		Brian	
Adresse	Rue	60, rue des Ponts	
	Code postal et ville	78290	CROISSY SUR SEINE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LESTAGE	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	9, allée de la Grande Terre	
	Code postal et ville	78170	LA CELLE SAINT CLOUD
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		Le 27 Juin 2002	
Catherine DERBOIS, Ingénieur Brevets			

La présente invention concerne de nouveaux composés cyclopropaniques 1,1 et 1,2-disubstitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction spécifique avec les récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 4\beta 2$ , trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au vieillissement cérébral, des troubles de l'humeur, de la douleur et du sevrage tabagique.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie à la naissance a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence. Il est largement démontré que parmi les différents neurotransmetteurs, l'acétylcholine tient une place prépondérante dans les fonctions de mémoire et que les voies neuronales cholinergiques sont dramatiquement détruites lors de certaines maladies neurodégénératives ou en déficit d'activation lors du vieillissement cérébral. C'est pourquoi, de nombreuses approches thérapeutiques ont visé à empêcher la destruction du neuromédiateur *via* l'inhibition de l'acétylcholine-estérase ou ont cherché à se substituer au neuromédiateur déficitaire. Dans ce dernier cas, les agonistes cholinergiques proposés ont été de type muscarinique, spécifiques pour les récepteurs post-synaptiques M1.

Récemment, il a été montré que l'atteinte cholinergique liée à la maladie d'Alzheimer touchait davantage les neurones portant les récepteurs nicotiniques que ceux portant les récepteurs muscariniques (Schroder et Coll., « Alzheimer disease : therapeutic strategies », Birkhauser Boston, 1994, 181-185). De plus, de nombreuses études ont démontré que la nicotine possède des propriétés facilitatrices de la mémoire (Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191) et que ces propriétés s'exercent tout autant sur les fonctions mnésiques (Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97) que sur les facultés d'attention et de vigilance (Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205). Par ailleurs, la

nicotine exerce des effets neuroprotecteurs vis-à-vis d'agents excitotoxiques tel que le glutamate (Brain Res., 1994, 644, 181-187).

L'ensemble de ces données est très probablement à relier avec les études épidémiologiques qui ont montré une moindre incidence de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson chez les  
5    sujets fumeurs. De plus, plusieurs études ont montré l'intérêt de la nicotine dans le traitement des troubles de l'humeur tels que les états dépressifs, anxieux ou schizophréniques. Enfin, il a été montré que la nicotine possède des propriétés antalgiques. L'ensemble des propriétés thérapeutiques de la nicotine, ainsi que celles décrites pour d'autres agents nicotiniques, est sous tendu par une activité vis-à-vis de récepteurs  
10   centraux qui diffèrent structurellement et pharmacologiquement des récepteurs périphériques (muscle et ganglion). Les récepteurs centraux de type  $\alpha 4\beta 2$  sont les plus représentés dans le système nerveux central et ont été impliqués dans la plupart des effets thérapeutiques de la nicotine (Life Sci., 1995, 56, 545-570).

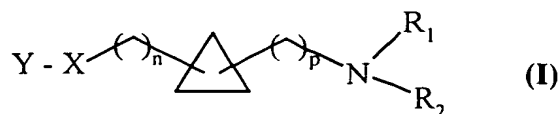
Plusieurs documents tels que Synlett., 1999, 7, 1053-1054 ; J. Med. Chem., 1985, 28(12),  
15   1953-1957 et 1980, 23(3), 339-341 ; 1970, 13(5), 820-826 ; 1972, 15(10), 1003-1006 ; J. Am. Chem. Soc., 1987, 109(13), 4036-4046, ou quelques brevets ou demandes de brevets comme DE 36 08 727, EP 124 208 ou WO 94/10158 décrivent et revendiquent des composés comportant un motif cyclopropanique 1,1 ou 1,2-disubstitué. Aucunes de ces  
20   références ne décrivent ou ne suggèrent pour ces composés une activité pharmacologique spécifique vis-à-vis des récepteurs nicotiniques et plus particulièrement vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 4\beta 2$ , propriété originale des composés décrits par la Demanderesse. De ce fait, aucun élément dans l'art antérieur ne présageait les caractéristiques spécifiques et surprenantes des produits revendiqués dans la présente demande.

25    Les composés de la présente invention sont donc nouveaux et constituent de puissants ligands nicotiniques sélectifs du sous-type réceptorielle  $\alpha 4\beta 2$  central. De ce fait, ils sont utiles dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales et sous-corticales,



ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

p représente un entier compris entre 0 et 6 inclus,

n représente un entier compris entre 0 et 6 inclus,

$R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, et arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $R_1+R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un système monocyclique ou bicyclique, saturé, en ( $C_3-C_{10}$ ) dont l'un des atomes de carbone est éventuellement remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

X représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène, atome de soufre, groupement méthylène, groupement de formule  $-HC=N-O-$  et groupement de formule  $-O-CH_2-CH=CH-$  dans lesquels l'atome d'oxygène est relié à la partie Y des composés de formule (I),

Y représente un groupement choisi parmi aryle, hétéroaryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-C(O)-A$ , et  $-C(S)-A$ ,

A représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, hétéroaryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et  $NR_3R_4$  dans lequel  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, et arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $R_3+R_4$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un système monocyclique ou bicyclique en ( $C_3-C_{10}$ ),

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

♦ *dans le cas de composés de formule (I) 1,1-disubstitué,*

- p est différent de zéro quand X représente un groupement méthylène, n prend la valeur zéro, Y représente un groupement aryle ou hétéroaryle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, benzyle, phényléthyle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement morpholino, thiomorpholino, ou un système cyclique carboné saturé en 5 à 7 chaînons,

- p est différent de zéro quand X représente un groupement méthylène, n prend la valeur zéro, Y représente un groupement acétyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pipéridinyle ou morpholino,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un groupement méthyle :

\* soit quand p et n prennent chacun la valeur 1, X représente un atome d'oxygène, et Y représente un groupement choisi parmi p-nitrobenzoyle, p-aminobenzoyle, p-chlorophénylaminocarbonyle, ou acétyle,

\* soit quand p prend la valeur zéro, n prend la valeur 1, X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et Y représente un groupement 2-quinolye substitué en position trois par un groupement alkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, ou phényle,

- Y ne représente pas un groupement 1,2-benzisoxazol-3-yl quand n prend la valeur 1, p prend la valeur zéro et X représente un atome d'oxygène,

♦ *dans le cas de composés de formule (I) 1,2-disubstitué,* R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène quand p et n prennent chacun la valeur zéro et X-Y représentent ensemble un groupement phénoxy (éventuellement substitué par un groupement méthoxy, diméthylamino, un atome de fluor, ou par un ou deux groupements identiques choisis parmi atome de chlore et groupement méthyle), phénylsulfanyle ou benzyloxy,

étant entendu également que les composés de formule (I) sont différents des composés suivants :

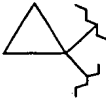

- (1-benzylcyclopropyl)méthanamine,

- 2-(benzyl)cyclopropanamine,
- 2-(phénoxycyclopropyl)méthanamine,
- 2-(phénoxy-méthyl)-cyclopropanamine,
- (N,N-diméthyl)-2-(phénylsulfanyl)cyclopropanamine,
- 5 - (N,N-diméthyl)-2-(acétoxy-méthyl)-cyclopropaneméthanamine,
- N,N-diméthyl-2-phénoxycyclopropanamine,
- 1-aminocyclopropyl-carbonate.

Par groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indanyle et indényle, chacun de ces groupements  
10 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, acyle ( $C_2-C_7$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino (éventuellement substitué  
15 par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié).

Par groupement hétéroaryle, on comprend un système monocyclique aromatique ou bicyclique de 5 à 12 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, et dont l'un des cycles, dans le cas d'un système bicyclique, possède un caractère aromatique, l'autre cycle pouvant être aromatique  
20 ou partiellement hydrogéné, chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants précédemment définis dans le cas d'un groupement aryle.

D'une façon générale, les composés 1,1-disubstitué et 1,2-disubstitué concerne

respectivement des composés possédant un motif  et .

25 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique,

citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

5 Des composés préférés de l'invention sont les composés pour lesquels n est un entier compris entre 0 et 2 inclus.

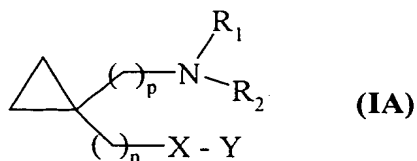
D'une façon avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés pour lesquels p est un entier prenant la valeur 0 ou 1.

Les substituants  $R_1$  et  $R_2$  préférés selon l'invention sont l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié.

10 Le substituant X préféré selon l'invention est l'atome d'oxygène.

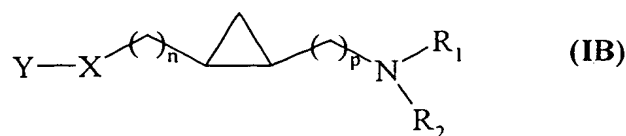
Les substituants Y préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la formule (I), acétyle, -C(O)-hétéroaryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, et hétéroaryle. D'une façon  
15 avantageuse, le groupement hétéroaryle préféré dans les définitions de Y est le groupement pyridinyle.

Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés de formule (I) 1,1-disubstitués appartenant à la formule **(IA)** :



dans laquelle n, p, X, Y,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I).

20 Selon une autre variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés de formule (I) 1,2-disubstitués appartenant à la formule **(IB)** :



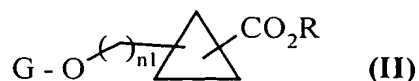
dans laquelle n, p, X, Y, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont le :

- 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl méthylcarbamate,
- 5. ▪ 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl diméthylcarbamate,
- [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl diméthylcarbamate,
- [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl acétate,
- 1-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate,
- 10. ▪ [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl nicotinate,
- N,N-diméthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine,
- N-méthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine,
- N,N-diméthyl-1-[(3-pyridinylméthoxy)méthyl]cyclopropanamine,
- N,N-diméthyl-1-[2-(3-pyridinyloxy)éthyl]cyclopropanamine,
- 15. ▪ 4-({2-[1-diméthylamino)cyclopropyl]éthyl} sulfanyl)phénol,
- (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl méthylcarbamate,
- (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl méthylcarbamate,
- (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate,
- (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate,
- 20. ▪ (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- (±)*cis*-2-[(benzyloxy)méthyl]-N,N-diméthylcyclopropanamine,
- (±)*trans*-2-[(benzyloxy)méthyl]-N,N-diméthylcyclopropanamine, et le
- (±)*trans*-2-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate.

25 Les isomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

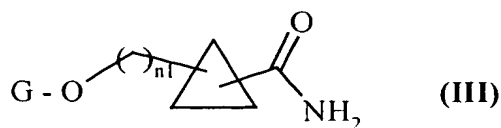
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



5 dans lequel G représente un groupement protecteur classiquement utilisé en synthèse organique, R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et n<sub>1</sub> représente 0 ou 1,

composés de formule (II), qui sont :

10 \* soit mis à réagir avec de l'ammoniaque liquide en présence d'un cyanure alcalin en solvant alcoolique, pour conduire aux composés de formule (III) :



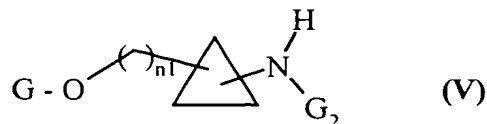
dans laquelle G représente un groupement protecteur des fonctions hydroxy, et n<sub>1</sub> représente 0 ou 1,

15 composés de formule (III) qui sont traités par un dihalogénure en présence d'une base telle que la soude, pour conduire aux composés de formule (IV) :



dans laquelle G et n<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

20 composés de formule (IV) dont on protège sélectivement la fonction amine primaire par un groupement protecteur G<sub>2</sub> classiquement utilisé en chimie organique tel que le groupement BOC (t-butyloxycarbonyle), pour conduire aux composés de formule (V) :



dans lequel n<sub>1</sub>, G et G<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

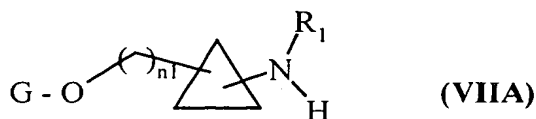
composés de formule (V) qui sont ensuite successivement :

- traités par un composé de formule (VIA), en milieu basique :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et  $L_1$  représente un groupe partant usuel de la synthèse organique,

- puis dont la fonction amine est déprotégée puis soit ne subissent pas d'autre traitement et conduisent alors aux composés de formule (VIIA) :

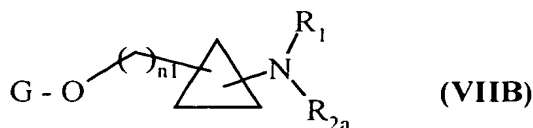


dans laquelle  $R_1$ ,  $n_1$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

soit sont mis à réagir avec un composé de formule (VIB) :

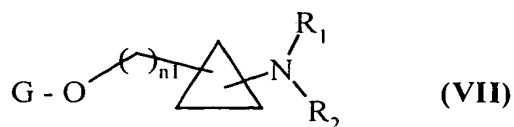


dans laquelle  $R_{2a}$  a les mêmes définitions que  $R_2$ , tel que défini dans la formule (I), à l'exception de la valeur atome d'hydrogène, et  $L_1$  est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (VIIB) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $n_1$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (VIIA) et (VIIB) formant les composés de formule (VII) :



dans laquelle  $n_1$ ,  $G$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

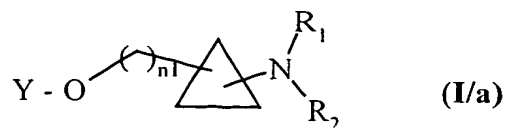
composés de formule (VII) dont la fonction hydroxy est déprotégée puis qui sont :

- ♦ soit traités par un composé de formule (VIII) :



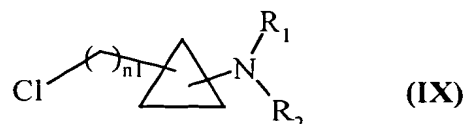
dans laquelle  $Y$  est tel que défini dans la formule (I) et  $L_1$  est tel que défini précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $n_1$ , Y,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I),

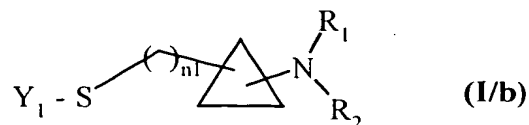
♦ soit mis à réagir avec du  $\text{SOCl}_2$  pour conduire aux composés de formule (IX) :



5        dans laquelle  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (IX) qui sont mis à réagir en milieu basique avec un composé de  
formule (X) :

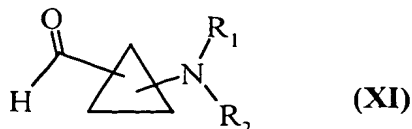


10        dans laquelle  $Y_1$  représente un groupement aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  
hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  
pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



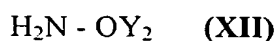
dans laquelle  $Y_1$ ,  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  ont les mêmes significations que précédemment,

15        ♦ soit soumis, dans le cas où  $n_1$  prend la valeur 1, à l'action d'un agent oxydant classique  
de la synthèse organique pour conduire aux composés de formule (XI) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (XI) qui sont :

↪ soit traités par une hydroxylamine de formule (XII) :

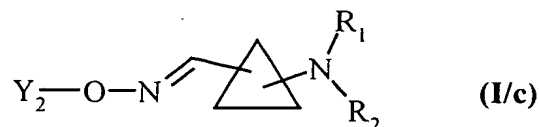


dans laquelle  $Y_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $Y_1$  tel que défini



précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

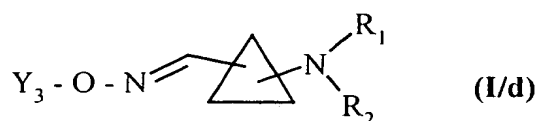


dans laquelle  $Y_2$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

- 5 composés de formule (I/c) dans le cas particulier où  $Y_2$  représente un atome d'hydrogène, qui sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) :

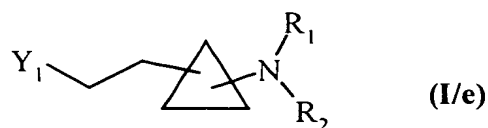


dans laquelle  $L_1$  est tel que défini précédemment et  $Y_3$  représente un groupement de formule  $-C(O)-A$  ou  $-C(S)-A$  tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux  
10 composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



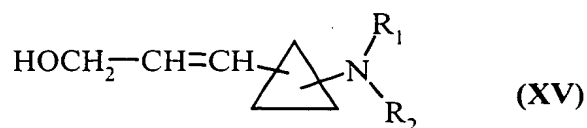
dans laquelle  $Y_3$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

- 15  $\Rightarrow$  soit traités dans des conditions de réaction de Wittig puis soumis à l'action d'un agent réducteur classique de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I),



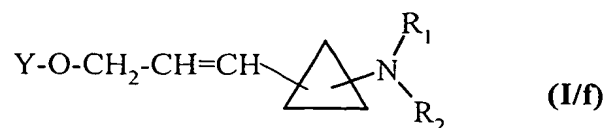
dans laquelle  $Y_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

- 20  $\Rightarrow$  soit soumis à l'action d'un composé de formule  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$  puis réduit par action d'un agent réducteur de la synthèse organique pour conduire aux composés de formule (XV) :



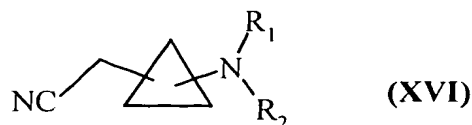
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XV) qui sont traités par un composé de formule (VIII) tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



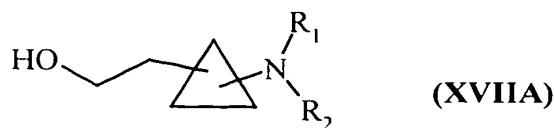
5 dans laquelle Y, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

♦ **soit** transformés, dans le cas où n<sub>1</sub> prend la valeur 1, en leur dérivé halogéné correspondant selon des conditions usuelles de la chimie organique, puis mis à réagir avec un cyanure alcalin en présence de diméthylsulfoxyde, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

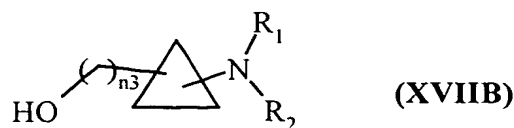


10

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, composés de formule (XVI) qui sont transformés en ester selon des conditions classiques puis soumis à un agent réducteur pour conduire aux composés de formule (XVIIA) :

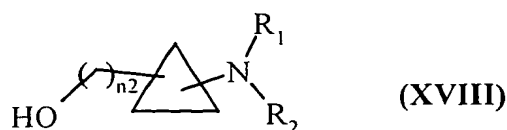


15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, composés de formule (XVIIA) qui peuvent être soumis de nouveau à la même série de réaction ayant conduit aux composés de formule (XVI) et (XVII), pour conduire aux composés de formule (XVIIIB) :



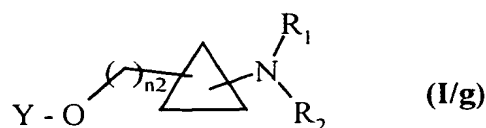
20 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment et n<sub>3</sub> est un entier compris entre 3 et 6 inclus,

l'ensemble des composés de formule (XVIIA) et (XVIIIB) forment les composés de formule (XVIII) :



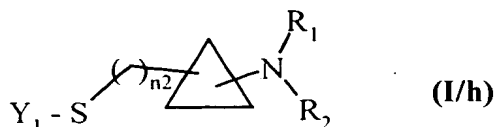
dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont tels que définis précédemment et  $n_2$  est un entier compris entre 2 et 6 inclus,

5  $\Rightarrow$  soit mis à réagir avec un composé de formule  $\text{Y-L}_1$  tel que décrit précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



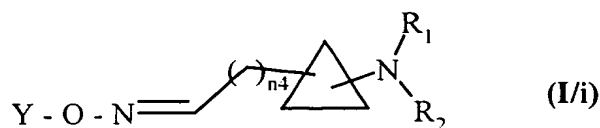
dans laquelle  $\text{Y}$ ,  $n_2$ ,  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont tels que décrits précédemment,

10  $\Rightarrow$  soit mis à réagir avec du  $\text{SOCl}_2$  puis traités par un composé de formule (X) tel que décrit précédemment pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I),



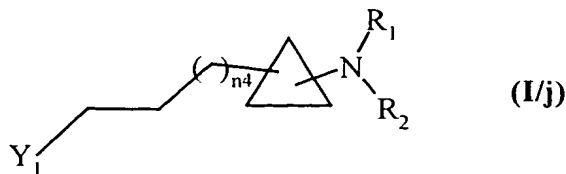
dans laquelle  $\text{Y}_1$ ,  $n_2$ ,  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont tels que décrits précédemment,

15  $\Rightarrow$  soit soumis à l'action d'un agent oxydant, l'aldéhyde intermédiaire obtenu étant alors mis à réagir avec une hydroxylamine de formule (XII) telle que décrite précédemment, et dans laquelle  $\text{Y}_2$  représente spécifiquement un atome d'hydrogène puis si on le souhaite les composés obtenus sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que décrite précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



20 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{Y}$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $n_4$  représente un entier de valeur  $(n_2-1)$  avec  $n_2$  tel que défini précédemment,

↳ soit traités, après action d'un agent oxydant, dans des conditions de réaction de Wittig, puis traités dans des conditions de réduction classique de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :

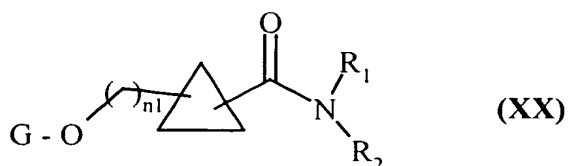


5 dans laquelle  $Y_1$ ,  $n_4$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que décrits précédemment,

\* soit mis à réagir en présence de  $Me_3Al$  dans un solvant apolaire, avec un composé de formule (XIX) :

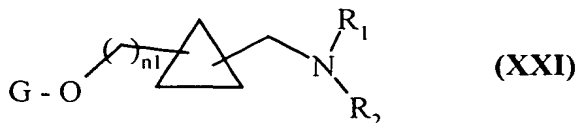


10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (XX) :



dans laquelle  $n_1$ ,  $G$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

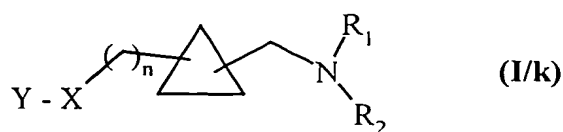
composés de formule (XX) qui sont soumis à l'action d'un agent réducteur classiquement utilisé en synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (XXI) :



15

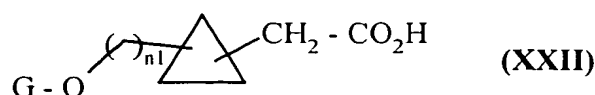
dans laquelle  $G$ ,  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXI) qui peuvent être soumis à l'ensemble des réactions auxquelles sont soumis les composés de formule (VII), pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :

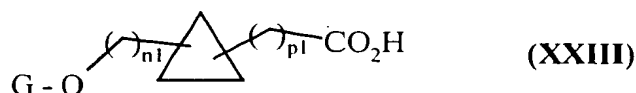


dans laquelle X, Y, n, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

★ soit mis à réagir avec du chlorure de thionyle, dans le cas où R représente un atome d'hydrogène, puis mis en présence de diazométhane en milieu aqueux, pour conduire aux composés de formule (XXII) :

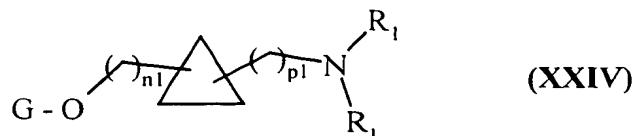


dans laquelle n<sub>1</sub> et G sont tels que définis précédemment, composés de formule (XXII) qui peuvent à nouveau subir plusieurs fois la même série de réaction, pour conduire aux composés de formule (XXIII) :



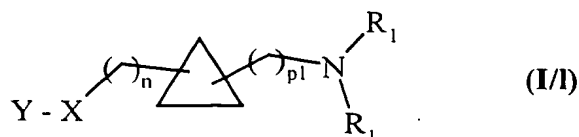
dans laquelle n<sub>1</sub> et G sont tels que définis précédemment, et p<sub>1</sub> représente un entier compris entre 2 et 6 inclus,

composés de formule (XXIII) qui sont mis à réagir avec du diphénylphosphoryle azide, hydrolysés puis traités avec un composé de formule (VIA) tel que décrit précédemment, pour conduire aux composés de formule (XXIV) :



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I) et G, n<sub>1</sub> et p<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXIV) qui peuvent être soumis à l'ensemble des réactions auxquelles sont soumis les composés de formule (VII), pour conduire aux composés de formule (I/I), cas particulier des composés de formule (I) :

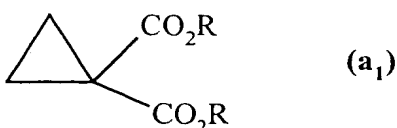




dans laquelle X, Y, R<sub>1</sub> et n sont tels que définis dans la formule (I) et p<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

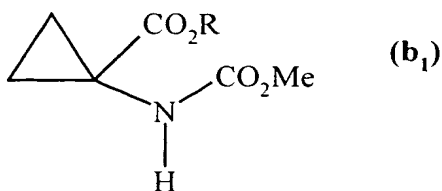
l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/l) formant l'ensemble des composés de l'invention qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et qui sont transformés, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante du procédé de préparation, certains composés de l'invention de formule (IA) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (a<sub>1</sub>) :



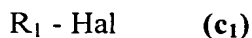
dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

composés de formule (a<sub>1</sub>) dont l'une des fonctions ester est saponifiée, puis qui sont soumis à l'action de l'azide diphénylphosphoryle et du méthanol, en milieu polaire et aprotique, pour conduire aux composés de formule (b<sub>1</sub>) :

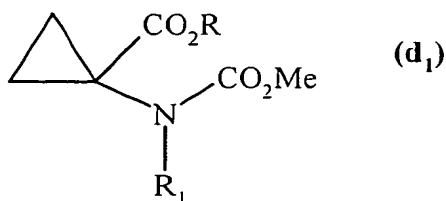


dans laquelle R est tel que défini précédemment,

composés de formule (b<sub>1</sub>) dont la fonction carbamate est substituée par action d'un composé de formule (c<sub>1</sub>) :

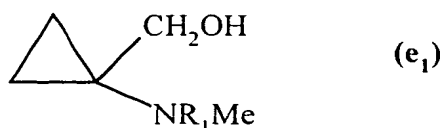


dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire aux composés de formule (d<sub>1</sub>) :



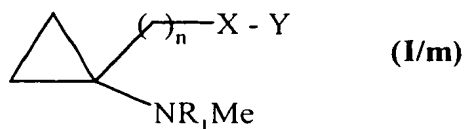
dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

composés de formule (d<sub>1</sub>) qui sont réduits pour conduire aux composés de formule (e<sub>1</sub>) :



5 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

composés de formule (e<sub>1</sub>) qui peuvent être soumis à l'une quelconque des réactions auxquelles sont soumis les composés de formule (VII) dans le procédé général de formation des composés de formule (I), pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :

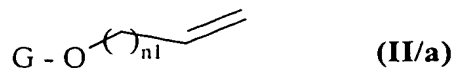


10

dans laquelle R<sub>1</sub>, n, X et Y sont tels que définis dans la formule (I).

Les composés de formule (II), (VIA), (VIB), (VIII), (X), (XII), (XIV), (XVIII), (a<sub>1</sub>) et (c<sub>1</sub>) sont soit des produits commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique, bien connues de l'homme de l'art.

15 Les composés de formule (II), 1,2-disubstitués, peuvent notamment être obtenus à partir de dérivés hydroxyallylique ou hydroxyvinylique, dont la fonction hydroxy est protégée par un groupement protecteur classique de la synthèse organique. Ces composés de formule (II/a) :



20 dans laquelle G est un groupement protecteur et n<sub>1</sub> représente 0 ou 1, sont mis à réagir, en

présence de tétraacétate de rhodium, avec un composé de formule  $N_2CH_2CO_2R$  dans laquelle R représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, pour conduire aux composés de formule (II) tels qu'attendus :



- 5      Concernant les méthodes classiques de protection et déprotection des fonctions hydroxy ou amino, l'homme de l'art se reportera aisément au livre de T. W. Greene, "Protective Group in Organic Synthesis", Willey-Interscience, New-York, 1981.

10      D'une façon générale, on comprend par isomères des composés de l'invention, les isomères optiques tels que les énantiomères et les diastéréoisomères. Plus particulièrement, les formes énantiomères pures des composés de l'invention peuvent être séparées à partir des mélanges d'énantiomères qui sont mis à réagir avec un agent libérable de dédoublement des racémiques, ledit agent existant quant à lui sous la forme d'un énantiomère pur, permettant d'obtenir les diastéréoisomères correspondants. Ces diastéréoisomères sont ensuite séparés selon des techniques de séparation bien connues de l'homme de l'art, telles que la cristallisation ou la chromatographie, puis l'agent de dédoublement est éliminé en utilisant les techniques classiques de la chimie organique, pour conduire à l'obtention d'un énantiomère pur.

20      Les composés de l'invention, qui sont présents sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, sont isolés sous forme pure par l'utilisation des techniques classiques de séparation telles que les chromatographies.

Dans certains cas particuliers, le procédé de préparation des composés de l'invention peut conduire à la formation prédominante d'un énantiomère ou d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre.

25      Les composés de la présente invention, de part leurs propriétés pharmacologiques de ligands nicotiniques, et sélectivement du sous-type réceptoriel  $\alpha 4\beta 2$ , sont utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement



cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales et sous-corticales, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), un de ses isomères, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire, ou sous-cutanée), per ou trans-cutanée, intravaginale, rectale, nasale, perlinguale, buccale, oculaire ou respiratoire.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour les injections parentérales comprennent notamment les solutions stériles aqueuses et non aqueuses, les dispersions, les suspensions ou émulsions ainsi que les poudres stériles pour la reconstitution des solutions ou des dispersions injectables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations orales solides, comprennent notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les granules, et pour les administrations liquides orales, nasales, buccales ou oculaires, comprennent notamment les émulsions, les solutions, les suspensions, les gouttes, les sirops et les aérosols.

Les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale ou vaginale sont préférentiellement des suppositoires, et celles pour l'administration per ou trans-cutanée comprennent notamment les poudres, les aérosols, les crèmes, les pommades, les gels et les patches.



Les compositions pharmaceutiques citées précédemment illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

5 Parmi les excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre indicatif et non limitatif les diluants, les solvants, les conservateurs, les agents mouillants, les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrant, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les colorants, les aromatisants, etc...

10 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la composition pharmaceutique utilisée, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements associés éventuels. La posologie s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

15 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les différentes préparations conduisent à des intermédiaires de synthèse utile pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples et dans les préparations ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

20 Les points de fusion ont été déterminés soit à la platine chauffante de Kofler, soit à la platine chauffante sous microscope. Lorsque le composé existe sous forme de sel, le point de fusion donné ainsi que la microanalyse élémentaire correspondent à celui du produit salifié.

**PREPARATION A : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* 2-(diméthylamino)cyclopropanol**

**Stade 1 : 2-(Vinyloxy)tétrahydro-2*H*-pyrane**

Un mélange de 1,52 mol de 2-(2-chloroéthoxy)-tétrahydro-2*H*-pyrane, 93 g de soude réduite en poudre et 25 g de tétrabutyle ammonium monosulfate est agité 1 heure, puis  
5 distillé à 50°C sous 20 torr. Le distillat est ensuite séché sur sulfate de sodium permettant d'isoler le produit attendu.

**Stade 2 : 2-(Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropanecarboxylate d'éthyle**

A une solution de 0,75 mol du composé obtenu au stade 1 dans 200 ml d'éther sont ajoutés 1,5 g d'acétate de rhodium puis en 6 heures une solution de 93 g de diazoacétate d'éthyle  
10 dans 50 ml d'éther. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré puis distillé à 50-90°C sous 0,5 torr. Le résidu obtenu est redistillé à 80-84°C sous 0,2 torr. permettant d'isoler le produit attendu.

**Stade 3 : 2-(Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropanecarboxamide**

Dans un autoclave, une solution de 0,25 mol du composé obtenu au stade 2, 2 g de cyanure  
15 de sodium, 300 ml d'une solution 2N d'ammoniaque dans le méthanol et 80 ml d'ammoniaque liquide est chauffée 5 jours à 65°C, puis concentrée à sec. Le résidu est repris par un mélange dichlorométhane/solution saturée en carbonate de potassium, filtré sur célite, puis traité de façon classique. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est trituré dans l'éther de pétrole, filtré, rincé et séché permettant d'isoler le produit attendu.

20 **Stade 4 : 2-(Tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropylamine**

A une solution refroidie de 2,2 mol de soude dans 800 ml d'eau sont ajoutés 33 g de chlore, puis 52 g du composé obtenu au stade 3. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé 16 heures à 65°C, puis refroidi à 20°C et saturé avec du carbonate de potassium. Après extraction à l'éther, les phases organiques réunies sont séchées puis



concentrées sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

**Stade 5 : *tert*-Butyl 2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropylcarbamate**

5 A une solution de 0,25 mol du composé obtenu au stade 4 dans 300 ml de dichlorométhane est ajoutée 0,65 mol de triéthylamine. Le milieu est refroidi à 0°C et 0,3 mol de di-*tert*-butyl dicarbonate dans 250 ml de dichlorométhane est additionnée en une heure. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité 20 heures, puis 200 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium sont additionnés. Après décantation, les phases organiques sont traitées de façon usuelle, puis concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5)  
10 permet d'isoler le produit attendu sous forme de mélange diastéréosomérique.

**Stade 6 : *cis tert*-Butyl-*N*-méthyl[2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropyl]carbamate et *trans tert*-butyl-*N*-méthyl[2-tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropyl]carbamate**

15 A une solution refroidie à 0°C de 4,4 g d'hydruure de sodium dans 250 ml de diméthylformamide sont ajoutés 26 g du composé obtenu au stade 5 dans 20 ml de diméthylformamide. Après retour à température ambiante, le milieu est agité 2 heures puis 15,6 g d'iodure de méthyle sont additionnés en 15 minutes. Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré, repris par un mélange éther/solution saturée de carbonate de sodium. Les phases organiques sont ensuite traitées de façon usuelle puis concentrées.  
20 Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/tétrahydrofurane) permet d'isoler l'isomère *trans* puis l'isomère *cis* du produit attendu.

**Stade 7 : *cis N,N*-Diméthyl-2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropanamine**

25 A une solution refroidie à 0°C de 7,5 g de l'isomère *cis* obtenu au stade précédent dans 75 ml de tétrahydrofurane sont additionnés 46 ml de Red-Al® à 65 % dans le toluène. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 0°C, 16 heures à température ambiante, puis refroidi à 0°C et hydrolysé par 100 ml d'eau distillée. Après extraction à l'éther, les phases

organiques réunies sont traitées de façon usuelle puis concentrées. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 90/10) permet d'isoler le produit attendu.

**Stade 8 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* 2-(diméthylamino)cyclopropanol**

- 5 A 1,8 g du composé obtenu au stade 7 dans 30 ml d'éther sont additionnés, sous atmosphère inerte, 6 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 16 heures à température ambiante, le milieu est filtré, rincé à l'éther, puis séché sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

**Point de fusion : 160-162°C**

10 **PREPARATION B : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-(diméthylamino)cyclopropanol**

**Stade 1 : *trans* N,N-Diméthyl-2-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)  
cyclopropanamine**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation A en utilisant comme substrat l'isomère *trans* obtenu au stade 6 de la préparation A.

15 **Stade 2 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-(diméthylamino)cyclopropanol**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 8 de la préparation A en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1. Le produit recristallise dans l'acétonitrile.

**Point de fusion : 118-120°C**

20 **PREPARATION C : ( $\pm$ ) *trans* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl  
(méthyl)carbamate**

**Stade 1 : 2-[(Benzyloxy)méthyl]cyclopropanecarboxylate d'éthyle**

A une solution de 0,3 mol d'allylbenzyléther dans 150 ml d'éther sont ajoutés à l'aide d'un

pousse-seringue 31,2 g d'éthyle diazoacétate. Après 16 heures d'agitation, 31,2 g d'éthyle diazoacétate sont à nouveau ajoutés. Après 24 heures, le milieu est filtré. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis traitée de façon usuelle. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

5            **Stade 2 : Acide 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropanecarboxylique**

Une solution de 0,23 mol du composé obtenu au stade 1 dans 500 ml d'éthanol, 230 ml de soude 1N et 5 ml de diméthylsulfoxyde est portée 2 heures à reflux puis concentrée. Le résidu est repris par un mélange eau/éther. Après traitement classique, les phases organiques réunies sont concentrées. Une chromatographie sur gel de silice du résidu  
10 (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 97/3) permet d'isoler un mélange *cis/trans* des produits obtenus dont certaines fonctions sont enrichies en isomère *cis* et d'autres en isomère *trans*.

**Stade 3 : (±) *trans* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropylcarbamate**

A 11 g de l'isomère *trans* du produit obtenu au stade 2 dans 100 ml de toluène, et 5,4 g de triéthylamine sont additionnés 14,7 g de diphénylphosphoryle azide. Le milieu est chauffé  
15 2 h 30 à 80°C, puis 2,6 g de méthanol sont ajoutés. Après 16 heures à 80°C, le milieu réactionnel est refroidi, lavé par une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>, séché puis concentré. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu dans un rapport diastéréosiomérique *trans/cis* : 94/6.

**Stade 4 : (±) *trans* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl(méthyl)carbamate**

20 A une solution refroidie à 0°C de 10,2 g du composé obtenu au stade 3 dans 150 ml de diméthylformamide sont additionnés, par fractions, 2,1 g d'hydru de sodium. Après 30 minutes à 0°C, puis 24 heures à température ambiante, 7,24 g d'iodure de méthyle sont additionnés et l'agitation est maintenue 72 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'éther, lavé par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis par une solution à 10 %  
25 de chlorure de lithium. Après traitement usuel, une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

**PREPARATION D : ( $\pm$ ) *cis* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl  
(méthyl)carbamate**

**Stade 1 : ( $\pm$ ) *cis* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropylcarbamate**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation C en utilisant comme  
5 substrat l'isomère *cis* obtenu au stade 2 de la préparation C. Le produit est isolé dans un  
rapport diastéréoisomérique *cis/trans* : 77/23.

**Stade 2 : ( $\pm$ ) *cis* Méthyl 2-[(benzyloxy)méthyl]cyclopropyl(méthyl)carbamate**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 4 de la préparation C en utilisant comme  
substrat le produit obtenu au stade 1.

10 **PREPARATION E : Chlorhydrate de *trans* 2-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropanol**

**Stade 1 : *N,N*-Diméthyl-2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)cyclopropane  
carboxamide**

A une solution de 70 ml de triméthylaluminium 2M dans le toluène, et 250 ml de toluène  
est additionnée à -15°C, 6,1 g de diméthylamine. Après 20 minutes, le milieu est amené à  
15 température ambiante puis après 1 h 30, 26,3 g du composé obtenu au stade 2 de la  
préparation A dans 75 ml de toluène sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé  
16 heures à 85°C, puis refroidi par un bain de glace, additionné de 270 ml d'une solution  
0,5 N d'acide chlorhydrique puis filtré et décanté. Les phases organiques réunies sont  
traitées de façon usuelle puis concentrées sous pression réduite permettant d'isoler le  
20 produit attendu dans un rapport diastéréoisomérique *trans/cis* de 80/20.

**Stade 2 : *trans N,N*-Diméthyl-*N*-{2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)  
cyclopropyl)méthyl} amine**



A une suspension de 3,1 g d'AlLiH<sub>4</sub> dans 120 ml d'éther sont additionnés lentement 14 g du composé obtenu au stade 1 dans 50 ml d'éther. Après 16 heures au reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, hydrolysé, filtré, puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/méthanol : 90/10) permet d'isoler le produit attendu dans un rapport diastéréoisomérique *trans/cis* de 99/1.

**Stade 3 : Chlorhydrate de *trans* 2-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropanol**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 8 de la préparation A en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 2 et en ajoutant de l'éthanol au milieu réactionnel.

**Point de fusion : 93-96°C**

**PREPARATION F : [1-(Diméthylamino)cyclopropyl]méthanol**

**Stade 1 : Acide 1-(méthoxycarbonyl)cyclopropanecarboxylique**

Sur une solution refroidie à 5°C de 1,45 mol de 1,1-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle dans 2,5 l de méthanol sont additionnés 1,45 l de soude 1N. Après 4 jours d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré au trois-quart, extrait à l'éther puis traité de façon usuelle permettant d'isoler le produit attendu.

**Stade 2 : 1-[(Méthoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle**

Sur une solution portée à 80°C de 1,09 mol du composé obtenu au stade 1 dans 1,09 l de toluène et 153 ml de triéthylamine sont additionnés 300 g de diphénylphosphoryle azide. La réaction est fortement exothermique. A la fin de tout dégagement gazeux, la réaction est refroidie à 50°C, 66,3 ml de méthanol sont ajoutés, puis le milieu est de nouveau chauffé à 70°C pendant 2 heures. Après refroidissement et traitement classique, une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97/3) permet d'isoler le produit attendu.

**Stade 3 : 1-[(Méthoxycarbonyl)(méthyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle**



A une solution refroidie à 5°C de 99,7 g du composé obtenu au stade 2 dans 1,7 l de diméthylformamide anhydre sont ajoutés par fractions 24,7 g d'hydruide de sodium. Après 15 minutes à 5°C puis 3 heures à température ambiante, 38,2 ml d'iodure de méthyle sont additionnés goutte à goutte. Après 20 heures de réaction, le milieu est évaporé. Le résidu  
5 est repris dans l'éther puis traité de façon classique. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

**Stade 4 : [1-(Diméthylamino)cyclopropyl]méthanol**

Sur une solution de 44 g de  $\text{LiAlH}_4$  dans 1,05 l de tétrahydrofurane sont additionnés en 30 minutes, 44 g du composé obtenu au stade 3 dissous dans 350 ml de tétrahydrofurane.  
10 Après 20 heures de reflux, le milieu est refroidi à 5°C et 44 ml d'eau, 44 ml de soude 4N puis 132 ml d'eau sont ajoutés. Une filtration suivie d'une concentration sous pression réduite permet d'isoler le produit attendu.

**Point de fusion : < 50°C**

**PREPARATION G : Chlorhydrate de 1-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropanol**

15 **Stade 1 : 1-Hydroxy-N,N-diméthylcyclopropanecarboxamide**

A une solution de 6 g d'acide 1-hydroxycyclopropane carboxylique dans 120 ml de dichlorométhane et 10,5 ml de pyridine sont additionnés goutte à goutte 17,1 ml de chlorure de triméthylsilyle. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0°C, et 10 gouttes de diméthylformamide puis 5,4 ml de chlorure d'oxalyle sont  
20 additionnés. La réaction est agitée 1 heure à 0°C, 1 heure à température ambiante, puis une solution de 2,4 g de diméthylamine dans 10 ml de pyridine est ajoutée. L'agitation est maintenue 20 heures, puis après refroidissement à 0°C, 14 g d'acide citrique dans 120 ml de méthanol sont ajoutés. Après retour à température ambiante pendant une heure, le milieu réactionnel est lavé par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis par une solution  
25 saturée en  $\text{NaHCO}_3$  puis en  $\text{NaCl}$ . La phase organique est traitée de façon classique et une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 90/10) permet

d'isoler le produit attendu.

**Stade 2 : Chlorhydrate de 1-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropanol**

5 A une solution de 0,9 g de  $\text{AlLiH}_4$  dans 30 ml d'éther sont additionnés lentement 1,5 g du composé obtenu au stade 1 dans 20 ml d'éther. Après 5 heures de reflux, le milieu réactionnel est refroidi et hydrolysé avec de la glace. La phase aqueuse est décantée, saturée avec du carbonate de potassium et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris par 25 ml d'éther et 2 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Le précipité est filtré permettant d'isoler le produit attendu.

10 **PREPARATION H : Chlorhydrate de 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthanol**

**Stade 1 : Chlorhydrate de 1-(chlorométhyl)-N,N-diméthylcyclopropanamine**

15 A une solution de 18,4 g du composé de la préparation F dans 240 ml d'éther sont ajoutés 80 ml d'éther chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'éther et séché puis dilué dans 320 ml de toluène auxquels on ajoute goutte à goutte 32 ml de chlorure de thionyle. Après 3 heures à 60°C, le milieu est refroidi à 5°C, filtré, lavé au toluène et séché permettant d'isoler le produit attendu.

**Point de fusion : 198°C**

**Stade 2 : [1-(Diméthylamino)cyclopropyl]acetonitrile**

20 A une solution de 43 g de cyanure de sodium, 3,5 g d'iodure de potassium dans 400 ml de diméthylsulfoxyde sont ajoutés 30,3 g du composé obtenu au stade 1. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, 490 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % puis du chlorure de sodium sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'éther. Après traitement classique des phases organiques, une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

**Stade 3 : Méthyl [1-(diméthylamino)cyclopropyl]acétate**

A une solution refroidie à 5°C de 14,5 g du composé obtenu au stade 2 dans 230 ml de méthanol anhydre sont ajoutés 40 ml de méthanol chlorhydrique anhydre 2N, puis de l'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à saturation. Le milieu est agité 20 heures à température ambiante puis évaporé. Le résidu est repris par une solution de carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Après traitement classique des phases organiques, une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

**Stade 4 : Chlorhydrate de 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthanol**

A une solution de 5 g de  $AlLiH_4$  dans 300 ml de tétrahydrofurane sont additionnés lentement 10,25 g du composé obtenu au stade 3 dissous dans 200 ml de tétrahydrofurane. Après 2 heures de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 5°C et 10,7 ml d'eau, 10,7 ml de soude 4N puis 32,1 ml d'eau sont additionnés. Après filtration et concentration sous pression réduite, une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane.

**PREPARATION I : *tert*-Butyl 1-(hydroxyméthyl)cyclopropyl(méthyl)carbamate**

**Stade 1 : 1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle**

Une solution de 80 g de 1,1-cyclopropanedicarboxylate de diméthyle, 78 ml de triéthylamine dans 550 ml de toluène, additionnée de 152 g de diphénylphosphoryle azide est chauffée à 80°C. Après arrêt de dégagement gazeux, la température est ramenée à 50°C et 61 g de *tert*-butanol sont ajoutés. Après 7 heures de réaction à 80°C, le milieu est concentré. Le résidu est repris à l'éther, lavé par une solution saturée en  $Na_2CO_3$  puis par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis par une solution de  $NaHCO_3$ . Après séchage, et évaporation de la phase organique, le résidu est repris par 300 ml de cyclohexane, puis concentré à sec. Le résidu obtenu est trituré dans le pentane, filtré puis séché permettant d'isoler le produit attendu.

**Stade 2 : 1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(méthyl)amino]cyclopropanecarboxylate de méthyle**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation F en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1.

**Stade 3 : *tert*-Butyl 1-(hydroxyméthyl)cyclopropyl(méthyl)carbamate**

A une solution de 23 g du composé obtenu au stade 2 dans 100 ml de tétrahydrofurane est additionnée une solution de 100 ml de borohydrure de lithium 2M dans le tétrahydrofurane. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, puis 8 heures au reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, hydrolysé, dilué à l'éther, décanté, séché et concentré. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

**PREPARATION J : 1-(2-Chloroéthyl)-*N,N*-diméthylcyclopropanamine**

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation H en utilisant comme substrat le composé de la préparation H.

**EXEMPLE 1 : Chlorhydrate de (±) *cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate**

Une solution, sous atmosphère inerte, de 0,28 g du composé de la préparation A dans 4 ml d'acide acétique, additionnée de 0,22 g de chlorure d'acétyle est agitée 16 heures à température ambiante puis concentrée. Le résidu est repris par 10 ml de dioxane et concentré à sec de nouveau. L'opération est répétée jusqu'à cristallisation. Les cristaux obtenus sont dilués dans 10 ml d'éther, filtrés et séchés permettant d'isoler le produit attendu.

**Point de fusion : amorphe**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Hal
% calculé	46,11	7,90	7,68	19,44
% trouvé	46,01	7,70	7,48	19,63

**EXEMPLE 2 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* 2-(diméthylamino)cyclopropyl  
méthylcarbamate**

Une solution de 0,4 g du composé de la préparation A dans 30 ml d'acétonitrile et 0,25 g d'isocyanate de méthyle est chauffée 8 heures à 80°C, puis évaporée. Le résidu est repris par un mélange eau/éther, et saturé par du carbonate de potassium. La phase organique est traitée de façon classique et le résidu est chromatographié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97/3). Le composé obtenu est transformé en son chlorhydrate de façon usuelle. Le produit obtenu cristallise dans un mélange de 5 % d'acétonitrile dans l'éther.

**Point de fusion : 105-110°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	41,65	7,89	13,88	17,56
% trouvé	41,68	7,88	13,93	18,25

**EXEMPLE 3 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation B.

**Point de fusion : 148-150°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	46,80	7,85	7,80	19,83
% trouvé	46,67	7,82	7,50	19,97

**EXEMPLE 4 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-(diméthylamino)cyclopropyl  
méthylcarbamate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 en utilisant comme substrat le composé de la préparation B.

**Point de fusion : 158-160°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	42,60	7,81	14,19	17,96
% trouvé	42,54	7,69	13,97	18,09

**EXEMPLE 5 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-[(benzyloxy)méthyl]-*N,N*-diméthylcyclopropanamine

Une solution refroidie à 5°C de 7 g du composé de la préparation C dans 140 ml de tétrahydrofurane, additionnée de 60 ml d'une solution de Red-Al® à 65 % dans le toluène, est agitée 2 heures à 5°C, 16 heures à température ambiante, puis refroidie à 0°C et hydrolysée. La solution est alors diluée à l'éther, filtrée et décantée, et la phase organique est concentrée. Le résidu est transformé en son chlorhydrate de façon classique permettant d'obtenir le produit attendu.

**Point de fusion : 118-120°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	64,59	8,34	5,79	14,66
% trouvé	64,14	8,46	5,78	14,54

**EXEMPLE 6 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* 2-[(benzyloxy)méthyl]-*N,N*-diméthylcyclopropanamine

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat le composé de la préparation D.

**Point de fusion : 90-92°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	64,59	8,34	5,79	14,66
% trouvé	64,35	8,07	5,84	14,84

**EXEMPLE 7 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate

**Stade 1 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthanol

A une solution de 4 g du composé de l'exemple 5 dans 200 ml d'ammoniaque liquide condensé est ajouté, par fractions, 1,2 g de sodium. Après 3 heures, 100 ml d'éther puis 5 ml d'éthanol sont ajoutés. L'agitation est maintenue 16 heures puis le milieu est concentré et repris au dichlorométhane. Le phase organique est traitée de façon classique puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 90/10) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate.

**Point de fusion :** 88-90°C

**Stade 2 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1.

**Point de fusion :** 144-146°C

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	49,61	8,33	7,23	18,31
% trouvé	49,58	8,34	7,11	18,09

**EXEMPLE 8 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate

**Stade 1 :** Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthanol

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 7 en utilisant comme substrat le composé de l'exemple 6.

**Point de fusion :** 112-114°C

**Stade 2 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *cis* [2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans le stade 1.

**Point de fusion : 108-110°C**

5 **Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	49,61	8,33	7,23	18,31
% trouvé	49,37	8,34	7,16	18,24

10 **EXEMPLE 9 : Chlorhydrate de ( $\pm$ ) *trans* 2-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation E.

**Point de fusion : 100-105°C**

15 **Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	49,61	8,33	7,23	18,31
% trouvé	49,32	8,37	7,11	18,26

**EXEMPLE 10 : Chlorhydrate de [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate**

20 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation F.

**Point de fusion : 100-102°C**

25 **Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	49,61	8,33	7,23	18,31
% trouvé	49,27	8,37	7,16	18,28



**EXEMPLE 11 : Chlorhydrate de [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl  
diméthylcarbamate**

A une solution, sous atmosphère inerte, de 2,1 g du composé de la préparation F dans 20 ml de pyridine sont ajoutés 1,95 g de chlorure de diméthylcarbamoyle, puis après 48 heures à température ambiante, la même quantité de réactif. La réaction est portée 3 heures à reflux, puis évaporée. Le résidu est repris au dioxane puis concentré de nouveau, repris à l'éther, lavé par une solution de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est extraite avec une solution d'HCl 0,1 N et la phase aqueuse est alcalinisée avec du carbonate de sodium puis extraite à l'éther. Les phases organiques sont traitées de façon classique et concentrées. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 90/10) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate.

**Point de fusion : 166-168°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	48,54	8,60	12,58	15,92
% trouvé	48,55	8,53	12,22	15,61

**EXEMPLE 12 : Chlorhydrate de 1-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation G.

**Point de fusion : 166-170°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	49,61	8,33	7,23	18,31
% trouvé	49,52	8,46	7,21	18,88

**EXEMPLE 13 : Chlorhydrate de 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl acétate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé de la préparation H.

**Point de fusion : 79-81°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	51,16	8,78	6,63	16,78
5 % trouvé	51,05	8,60	6,90	16,94

**EXEMPLE 14 : Fumarate de 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl**  
**diméthylcarbamate**

Une solution à 5°C de 1,3 g du composé de la préparation H dans 25 ml de tétrahydrofurane, additionnée de 0,4 g d'hydruure de sodium est agitée 10 minutes à 5°C, 10 1 heure à température ambiante puis 2 heures à 40°C et enfin ramenée à 5°C. 1,2 g de chlorure de diméthylcarbamoyl sont alors additionnés lentement et le milieu réactionnel est agité 1 heure à 5°C, 1 heure à température ambiante puis 7 heures à 40°C et enfin concentré sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane, lavé par une solution saturée de chlorure de sodium, séché et concentré. Une chromatographie sur gel 15 de silice (acétate d'éthyle) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son fumarate de façon classique.

**Point de fusion : 148-149°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
20 % calculé	53,15	7,65	8,86
% trouvé	52,71	7,52	8,56

**EXEMPLE 15 : Fumarate de 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl**  
**méthylcarbamate**

A une solution, refroidie à 5°C, de 1,3 g du composé de la préparation H dans 26 ml d'éther 25 est additionné 0,63 g de méthylisocyanate, puis le milieu est porté au reflux 4 heures. On répète trois fois les ajouts de méthylisocyanate alternativement avec les périodes de reflux de 4 heures. En fin de réaction, le milieu est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/méthanol : 95/5) permet

d'isoler le produit attendu qui est transformé en son fumarate selon un procédé classique.

**Point de fusion : 118-119°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
5 % calculé	51,65	7,33	9,27
% trouvé	51,67	7,38	9,08

**EXEMPLE 16 : Chlorhydrate de [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl nicotinate**

Une solution de 0,9 g de chlorhydrate de chlorure d'acide nicotinique, 0,76 g du composé de la préparation F, 0,06 g de 4-diméthylaminopyridine dans 15 ml de pyridine est  
10 chauffée 5 heures à 80°C puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par un mélange d'éther et d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est traitée de façon classique puis concentrée. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97/3) permet d'isoler le produit qui est transformé en son chlorhydrate de façon classique.

15 **Point de fusion : > 130°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
% calculé	45,01	6,61	8,75	22,14
% trouvé	45,06	6,70	8,61	21,03

20 **EXEMPLE 17 : Chlorhydrate de *N,N*-diméthyl-1-[(3-pyridinylméthoxy)méthyl]cyclopropanamine**

A une solution de 3,4 g du composé de la préparation F dans 55 ml de diméthylformamide sont ajoutés 1,32 g d'hydruure de sodium. La réaction est maintenue 1 h 30 à 45°C, puis ramenée à température ambiante avant d'être refroidie à 0°C, et 0,036 mol de chlorure de  
25 3-picolyle est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité 16 heures à température ambiante suivi de 5 heures à 50°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution saturée de carbonate de sodium puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est traitée de façon classique et évaporée. Une chromatographie sur gel de silice

du résidu (dichlorométhane/méthanol : 97,5/2,5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate de façon classique.

**Point de fusion : 205-210°C**

**Microanalyse élémentaire :**

5		<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>Cl</b>
	<b>% calculé</b>	<b>51,62</b>	<b>7,22</b>	<b>10,03</b>	<b>25,40</b>
	<b>% trouvé</b>	<b>51,72</b>	<b>7,22</b>	<b>9,78</b>	<b>25,46</b>

**EXEMPLE 18 : Chlorhydrate de *N*-méthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine**

10      **Stade 1 : *tert*-Butyl-*N*-méthyl{1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropyl}carbamate**

A une solution, refroidie à 0°C, de 7,9 g de triphénylphosphine dans 80 ml de tétrahydrofurane sont additionnés 4,7 ml de diéthylazodicarboxylate. Après 45 minutes, la réaction est ramenée à température ambiante et 2,9 g de 3-hydroxypyridine et 4 g du composé de la préparation I en suspension dans 40 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés.  
15      Après 24 heures d'agitation, le milieu est concentré sous pression réduite puis 100 ml d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, alcalinisée par addition de carbonate de potassium solide, puis réextraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont traitées de façon usuelle puis évaporées. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/tétrahydrofurane : 97/3) permet d'isoler  
20      le produit attendu.

**Stade 2 : Chlorhydrate de *N*-méthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine**

Une solution contenant 0,32 g du composé obtenu au stade 1 dans 3 ml de dioxane, et 3 ml d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane, est agitée 1 heure, à température ambiante et  
25      sous atmosphère inerte, puis diluée à l'éther. La phase liquide est alors décantée et le résidu repris par 25 ml d'éthanol. La solution est concentrée jusqu'à 2 ml, puis diluée avec 20 ml d'éther, agitée, et le précipité formé est filtré, rincé, et séché permettant d'isoler le produit

attendu.

**Point de fusion : 152-155°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N	Cl
5 % calculé	46,82	6,52	10,92	27,64
% trouvé	46,83	6,48	10,68	27,68

**EXEMPLE 19 : Chlorhydrate de *N,N*-diméthyl-1-[(3-pyridinyloxy)  
méthyl]cyclopropanamine**

10 A une solution, refroidie à 0°C, de 1,38 g d'acide formique, 1,12 ml de formaldéhyde à 37 % dans l'eau, et 0,15 ml d'eau distillée sont additionnés 1,07 g du composé de l'exemple 18 dilué dans 1,2 ml d'eau. La réaction est portée 16 heures à reflux puis refroidie à 0°C et 10 ml de soude 4N sont ajoutés. Le milieu est extrait à l'éther. La phase organique est traitée de façon usuelle et évaporée. Le résidu est repris à l'éthanol, et de nouveau  
15 concentré, puis dilué dans 20 ml d'éther et 4 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. Le mélange est agité 20 minutes, filtré, rincé à l'éther puis séché permettant d'isoler le produit attendu.

**Point de fusion : 215-220°C**

**EXEMPLE 20 : Dichlorhydrate de *N,N*-diméthyl-1-[2-(3-pyridinyloxy)  
éthyl]cyclopropanamine**

20 Une solution contenant 0,58 g du sel de sodium de 3-hydroxypyridine dans 5 ml de diméthylsulfoxyde, et 0,46 g du composé de la préparation J est portée 16 heures à reflux, puis ramenée à température ambiante, et reprise par un mélange éther/solution saturée en carbonate de sodium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont lavées par une solution de soude 1N, puis par une solution  
25 à 10 % de chlorure de lithium. Après concentration, le résidu est repris par 20 ml d'éther et le dichlorhydrate du produit attendu est obtenu de façon classique.

**Point de fusion : 173-175°C**

	C	H	N	Cl
% calculé	50,75	7,31	11,34	24,97
% trouvé	50,76	7,28	9,72	24,37

**EXEMPLE 21** : Chlorhydrate de 4-({2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl} sulfanyl)phenol

Une solution contenant 0,4 g de 4-hydroxythiophénol à 90 %, 0,46 g du composé de la préparation J, dans 10 ml de diméthylformamide et 0,7 g de carbonate de potassium est agitée 24 heures à température ambiante, puis diluée à l'éther. Le milieu est acidifié par addition de 15 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis décanté. La phase organique est réextraite par 15 ml d'acide chlorhydrique 1N et les phases aqueuses sont alcalinisées et extraites à l'acétate d'éthyle. Après séchage des phases acétylées et concentration de celles-ci, le résidu obtenu correspond au produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate de façon classique.

15 **Point de fusion : 193-195°C**

## ETUDES PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSES DE L'INVENTION

**EXEMPLE 22** : Déplacement de la fixation de l' [<sup>125</sup>I]-α-bungarotoxine sur les récepteurs nicotiniques de l'organe électrique de torpille

Cette étude, réalisée selon la méthode de Sullivan et Coll. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271 ; 624-631), a pour objectif d'évaluer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs nicotiniques de « type musculaire ».

Des membranes (1-5  $\mu\text{g/ml}$ ) d'organe électrique de torpille sont incubées (1h, 22°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10  $\mu\text{M}$ ) de chaque composé de l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) en présence d' $[^{125}\text{I}]\text{-}\alpha$ -bungarotoxine (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 0,2 nM) dans du tampon Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM, NaCl 100 mM, Ph 7.4) avec 0.01 % BSA, volume

final de 500 µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence d' $\alpha$ -bungarotoxine (1 µM).

Les résultats indiquent que les composés de la présente invention ne possèdent aucune affinité significative vis-à-vis des récepteurs nicotiniques de « type musculaire », jusqu'à la concentration de 10 µM.

**EXEMPLE 23 : Déplacement de la fixation d' $[^3\text{H}]$ -épibatidine sur les récepteurs nicotiniques de cellules IMR32**

Cette étude, réalisée selon la technique de Houghtling et Coll. (Molec. Pharmacol., 1995, 48 ; 280-287), a pour but de déterminer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs nicotiniques de « type ganglionnaire » (Lockhart et Coll., American Soc. Neuroscience, 2000, sous presse).

Des membranes (250 µg/ml) de cellules neuroblastome IMR-32 sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d'(+)- $[^3\text{H}]$ -épibatidine (A.S. : 2464 GBq/mmol : 1,5 nM) dans du tampon phosphate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, pH 7,4), volume final de 250 µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence de 300 µM de (-)-nicotine.

Les résultats montrent que les composés de la présente invention n'ont aucune affinité significative sur les récepteurs nicotiniques de « type ganglionnaire », jusqu'à la concentration de 10 µM.

**EXEMPLE 24 : Déplacement de la fixation d' $[^3\text{H}]$ -oxotrémorine-M sur les récepteurs muscariniques de cerveau de rat**

Cette étude, réalisée selon la méthode de Lockhart et coll. (Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2000, sous presse), a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention sur les récepteurs muscariniques.

Des membranes (250 µg/ml) de cerveau de rat sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de l'invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d' $[^3\text{H}]$ -oxotrémorine-M (A.S. : 3174

GBq/mmol : 2 nM) dans du tampon phosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  20 mM, pH 7,4), volume final de 250  $\mu\text{l}$ . La liaison spécifique est déterminée par l'incubation des membranes en présence d'atropine (1  $\mu\text{M}$ ). L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs muscariniques est caractérisée par la détermination du  $K_i$ .

- 5 Les résultats démontrent que la plupart des composés de la présente invention, jusqu'à la concentration de 10  $\mu\text{M}$ , sont dépourvus d'affinité vis-à-vis des récepteurs muscariniques. Certains composés de l'invention présentent un  $K_i$  de l'ordre de 10  $\mu\text{M}$ .

**EXEMPLE 25 : Déplacement de la fixation de l' $[^{125}\text{I}]\text{-}\alpha\text{-bungarotoxine}$  sur les récepteurs nicotiniques de « type  $\alpha 7$  » de cerveau de rat**

- 10 Cette étude, réalisée selon la méthode décrite par Marks et coll. (Molec. Pharmacol., 1986, 30 ; 427-436), a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs centraux nicotiniques de type  $\alpha 7$ .

Des membranes (1000  $\mu\text{g/ml}$ ) de cerveau de rat sont incubées (5h, 37°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10  $\mu\text{M}$ ) de chaque composé de la présente invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et d' $[^{125}\text{I}]\text{-}\alpha\text{-bungarotoxine}$  (A.S. : 7,4 TBq/mmol : 1 nM) dans du tampon Krebs (Tris-HCl 50 mM, KCl 5 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) avec 0,05 % de BSA, volume final de 500  $\mu\text{l}$ . La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence d' $\alpha\text{-bungarotoxine}$

- 20 (1  $\mu\text{M}$ ). L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques de type  $\alpha 7$  est caractérisé par la détermination du  $K_i$ .

Les résultats indiquent que la plupart des composés de la présente invention, jusqu'à la concentration de 10  $\mu\text{M}$ , sont dépourvus d'affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 7$ . Certains composés de l'invention présentent un  $K_i$  de l'ordre de

25 10  $\mu\text{M}$ .



**EXEMPLE 26 : Déplacement de la fixation de [<sup>3</sup>H]-cytisine sur les récepteurs  
nicotiniques de « type  $\alpha 4\beta 2$  » de cerveau de rat**

Cette étude, réalisée selon la technique de Pabreza et Coll. (Molec. Pharmacol., 1990, 39 ; 9-12), a pour objectif de déterminer l'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 4\beta 2$ .

Des membranes (250 µg/ml) de cerveau de rat sont incubées (2h, 20°C) en présence d'une gamme de concentration (0,01-10 µM) de chaque composé de la présente invention (dilution à partir d'une solution mère à 10 mM dans du DMSO) et de [<sup>3</sup>H]-cytisine (A.S. : 1184 GBq/mmol : 2 nM) dans du tampon phosphate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM, pH 7,4), volume final de 250µl. La liaison non-spécifique est déterminée par l'incubation de membranes en présence de 10 µM de (-)nicotine. L'affinité des composés de la présente invention vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 4\beta 2$  est caractérisée par la détermination du K<sub>i</sub>.

Les résultats obtenus montrent que les composés de la présente invention présentent une forte affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques centraux de type  $\alpha 4\beta 2$  avec des K<sub>i</sub> de l'ordre de 10-100 nM.

Ces résultats, ainsi que ceux obtenus dans les exemples 22 à 25 indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants ligands nicotiniques centraux spécifiques des récepteurs de type  $\alpha 4\beta 2$ .

**EXEMPLE 27 : Compositions pharmaceutiques pour 1000 comprimés dosés à 10 mg**

Composé de l'exemple 18 .....	10 g
Hydroxypropylméthylcellulose .....	10 g
Amidon de blé .....	15 g
Lactose .....	90 g
Stéarate de magnésium .....	2 g

## REVENDICATIONS

I- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5      p    représente un entier compris entre 0 et 6 inclus,  
n    représente un entier compris entre 0 et 6 inclus,  
R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un  
groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié, aryle, et arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub> forment ensemble,  
10    avec l'atome d'azote qui les porte, un système monocyclique ou bicyclique, saturé, en  
(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) dont l'un des atomes de carbone est éventuellement remplacé par un  
hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,  
X    représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène, atome de soufre, groupement  
méthylène, groupement de formule -HC=N-O- et groupement de formule  
15    -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH- dans lesquels l'atome d'oxygène est relié à la partie Y des composés  
de formule (I),  
Y    représente un groupement choisi parmi aryle, hétéroaryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire  
ou ramifié, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -C(O)-A, et -C(S)-A,  
A    représente un groupement choisi parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle,  
20    hétéroaryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié, et NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent chacun  
un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou  
ramifié, aryle, et arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou R<sub>3</sub>+R<sub>4</sub> forment ensemble,  
avec l'atome d'azote qui les porte, un système monocyclique ou bicyclique en (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>),  
25    leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement  
acceptable,

étant entendu que :

♦ *dans le cas de composés de formule (I) 1,1-disubstitué,*

- p est différent de zéro quand X représente un groupement méthylène, n prend la valeur zéro, Y représente un groupement aryle ou hétéroaryle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, benzyle, phényléthyle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement morpholino, thiomorpholino, ou un système cyclique carboné saturé en 5 à 7 chaînons,

- p est différent de zéro quand X représente un groupement méthylène, n prend la valeur zéro, Y représente un groupement acétyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement pipéridinyle ou morpholino,

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un groupement méthyle :

\* soit quand p et n prennent chacun la valeur 1, X représente un atome d'oxygène, et Y représente un groupement choisi parmi p-nitrobenzoyl, p-aminobenzoyl, p-chlorophénylaminocarbonyl, ou acétyle,

\* soit quand p prend la valeur zéro, n prend la valeur 1, X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et Y représente un groupement 2-quinolyle substitué en position trois par un groupement alkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) linéaire ou ramifié, ou phényle,

- Y ne représente pas un groupement 1,2-benzisoxazol-3-yl quand n prend la valeur 1, p prend la valeur zéro et X représente un atome d'oxygène,

♦ *dans le cas de composés de formule (I) 1,2-disubstitué, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène quand p et n prennent chacun la valeur zéro et X-Y représentent ensemble un groupement phénoxy (éventuellement substitué par un groupement méthoxy, diméthylamino, un atome de fluor, ou par un ou deux groupements identiques choisis parmi atome de chlore et groupement méthyle), phénylsulfanyle ou benzyloxy,*

étant entendu également que les composés de formule (I) sont différents des composés suivants :

- (1-benzylcyclopropyl)méthanamine,

- 2-(benzyl)cyclopropanamine,
- 2-(phénoxycyclopropyl)méthanamine,
- 2-(phénoxyméthyl)-cyclopropanamine,
- (N,N-diméthyl)-2-(phénylsulfanyl)cyclopropanamine,
- 5 - (N,N-diméthyl)-2-(acétoxyméthyl)-cyclopropaneméthanamine,
- N,N-diméthyl-2-phénoxycyclopropanamine,
- 1-aminocyclopropyl-carbonate,

étant entendu aussi que :

- 10 ■ par groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indanyle et indényle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, acyle ( $C_2-C_7$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyl ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1-$   
15  $C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

- 20 ■ par groupement hétéroaryle, on comprend un système monocyclique aromatique ou bicyclique de 5 à 12 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, et dont l'un des cycles, dans le cas d'un système bicyclique, possède un caractère aromatique, l'autre cycle pouvant être aromatique ou partiellement hydrogéné, chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, choisis parmi les substituants précédemment définis dans le cas d'un groupement aryle.

25 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que n est un entier compris entre 0 et 2 inclus, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_1$  et  $R_2$ ,

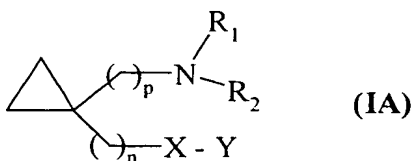
identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente un groupement choisi parmi  $-C(O)NR_3R_4$  dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I), acétyle,  $-C(O)$ -hétéroaryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et hétéroaryle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

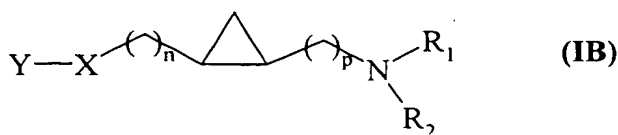
6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente un groupement pyridinyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



dans laquelle n, p, X, Y,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



dans laquelle n, p, X, Y, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

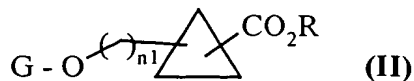
9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que p est un entier prenant la valeur 0 ou 1, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl méthylcarbamate,
- 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl diméthylcarbamate,
- [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl diméthylcarbamate,
- 10 ▪ [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- 2-[1-(diméthylamino)cyclopropyl]éthyl acétate,
- 1-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate,
- [1-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl nicotinate,
- N,N-diméthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine,
- 15 ▪ N-méthyl-1-[(3-pyridinyloxy)méthyl]cyclopropanamine,
- N,N-diméthyl-1-[(3-pyridinylméthoxy)méthyl]cyclopropanamine,
- N,N-diméthyl-1-[2-(3-pyridinyloxy)éthyl]cyclopropanamine,
- 4-({2-[1-diméthylamino)cyclopropyl]éthyl}sulfanyl)phénol,
- (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl méthylcarbamate,
- 20 ▪ (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl méthylcarbamate,
- (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate,
- (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl acétate,
- (±)*cis*-2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- (±)*trans*-2-(diméthylamino)cyclopropyl]méthyl acétate,
- 25 ▪ (±)*cis*-2-[(benzyloxy)méthyl]-N,N-diméthylcyclopropanamine,
- (±)*trans*-2-[(benzyloxy)méthyl]-N,N-diméthylcyclopropanamine, et le
- (±)*trans*-2-[(diméthylamino)méthyl]cyclopropyl acétate,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

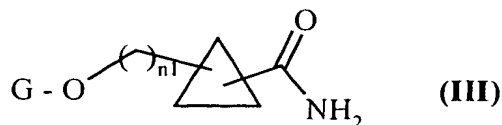
II- Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans lequel G représente un groupement protecteur classiquement utilisé en synthèse organique, R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, et  $n_1$  représente 0 ou 1,

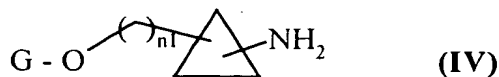
composés de formule (II), qui sont :

\* soit mis à réagir avec de l'ammoniaque liquide en présence d'un cyanure alcalin en solvant alcoolique, pour conduire aux composés de formule (III) :



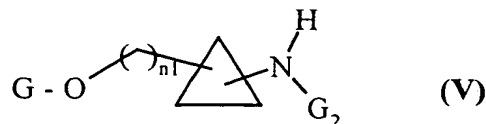
dans laquelle G représente un groupement protecteur des fonctions hydroxy, et  $n_1$  représente 0 ou 1,

composés de formule (III) qui sont traités par un dihalogénure en présence d'une base telle que la soude, pour conduire aux composés de formule (IV) :



dans laquelle G et  $n_1$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (IV) dont on protège sélectivement la fonction amine primaire par un groupement protecteur  $\text{G}_2$  classiquement utilisé en chimie organique tel que le groupement BOC (t-butyloxycarbonyle), pour conduire aux composés de formule (V) :



dans lequel  $n_1$ , G et  $\text{G}_2$  sont tels que définis précédemment,

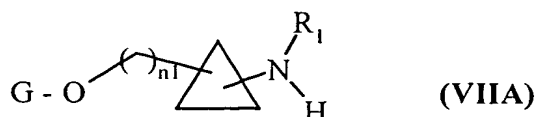
composés de formule (V) qui sont ensuite successivement :

• traités par un composé de formule (VIA), en milieu basique :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la formule (I) et  $L_1$  représente un groupe partant usuel de la synthèse organique,

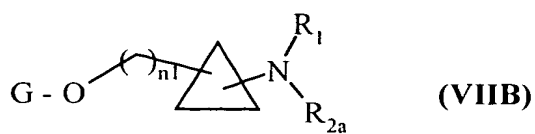
- puis dont la fonction amine est déprotégée puis soit ne subissent pas d'autre traitement et conduisent alors aux composés de formule (VIIA) :



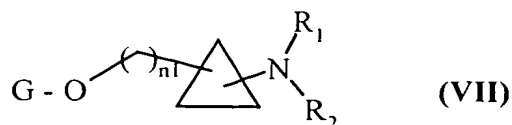
dans laquelle  $R_1$ ,  $n_1$  et  $G$  sont tels que définis précédemment, soit sont mis à réagir avec un composé de formule (VIB) :



dans laquelle  $R_{2a}$  a les mêmes définitions que  $R_2$ , tel que défini dans la formule (I), à l'exception de la valeur atome d'hydrogène, et  $L_1$  est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (VIIB) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $n_1$  et  $G$  sont tels que définis précédemment, l'ensemble des composés de formule (VIIA) et (VIIB) formant les composés de formule (VII) :



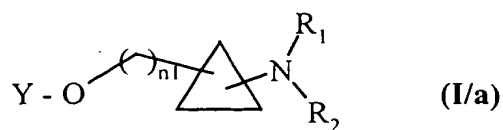
dans laquelle  $n_1$ ,  $G$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment, composés de formule (VII) dont la fonction hydroxy est déprotégée puis qui sont :

- ♦ soit traités par un composé de formule (VIII) :



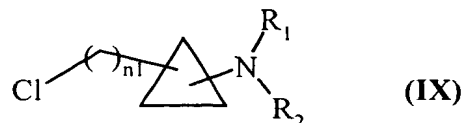
dans laquelle  $Y$  est tel que défini dans la formule (I) et  $L_1$  est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



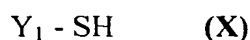


dans laquelle  $n_1$ , Y,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I),

♦ soit mis à réagir avec du  $\text{SOCl}_2$  pour conduire aux composés de formule (IX) :

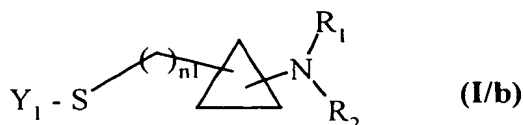


dans laquelle  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (IX) qui sont mis à réagir en milieu basique avec un composé de  
formule (X) :



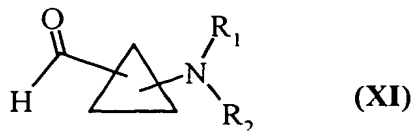
dans laquelle  $Y_1$  représente un groupement aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  
hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,

pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



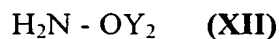
dans laquelle  $Y_1$ ,  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  ont les mêmes significations que précédemment,

♦ soit soumis, dans le cas où  $n_1$  prend la valeur 1, à l'action d'un agent oxydant classique  
de la synthèse organique pour conduire aux composés de formule (XI) :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (XI) qui sont :

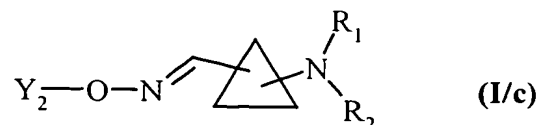
↪ soit traités par une hydroxylamine de formule (XII) :



dans laquelle  $Y_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $Y_1$  tel que défini

précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



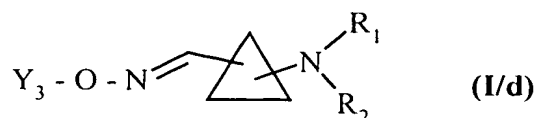
dans laquelle  $Y_2$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

- 5 composés de formule (I/c) dans le cas particulier où  $Y_2$  représente un atome d'hydrogène, qui sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) :



dans laquelle  $L_1$  est tel que défini précédemment et  $Y_3$  représente un groupement de formule  $-C(O)-A$  ou  $-C(S)-A$  tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux

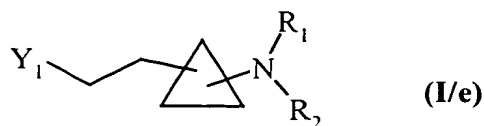
10 composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $Y_3$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

↳ soit traités dans des conditions de réaction de Wittig puis soumis à l'action d'un agent réducteur classique de la synthèse organique, pour conduire aux composés de

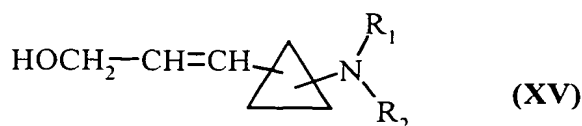
15 formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle  $Y_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

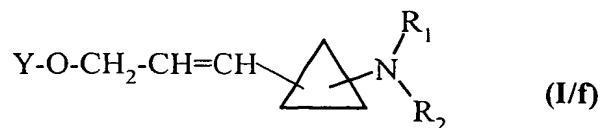
↳ soit soumis à l'action d'un composé de formule  $Ph_3P=CH-CO_2Et$  puis réduit par action d'un agent réducteur de la synthèse organique pour conduire aux composés de

20 formule (XV) :



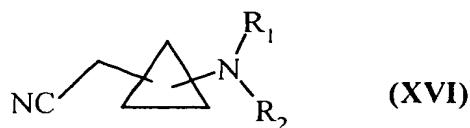
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XV) qui sont traités par un composé de formule (VIII) tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



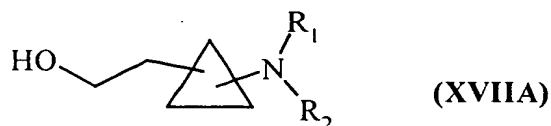
5 dans laquelle Y, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

♦ soit transformés, dans le cas où n<sub>1</sub> prend la valeur 1, en leur dérivé halogéné correspondant selon des conditions usuelles de la chimie organique, puis mis à réagir avec un cyanure alcalin en présence de diméthylsulfoxyde, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

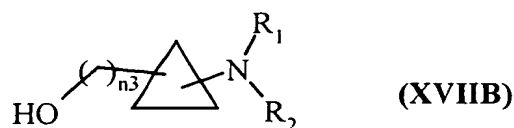


10

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, composés de formule (XVI) qui sont transformés en ester selon des conditions classiques puis soumis à un agent réducteur pour conduire aux composés de formule (XVIIA) :

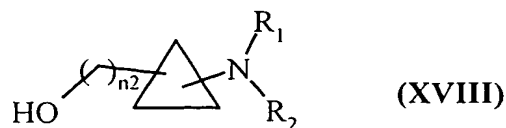


15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, composés de formule (XVIIA) qui peuvent être soumis de nouveau à la même série de réaction ayant conduit aux composés de formule (XVI) et (XVII), pour conduire aux composés de formule (XVIIIB) :



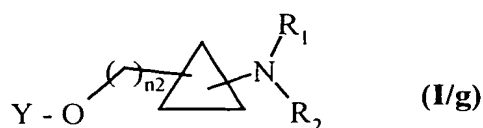
20 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment et n<sub>3</sub> est un entier compris entre 3 et 6 inclus,

l'ensemble des composés de formule (XVIIA) et (XVIIIB) forment les composés de formule (XVIII) :



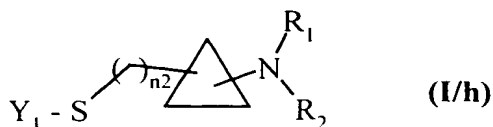
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment et  $n_2$  est un entier compris entre 2 et 6 inclus,

5  $\Rightarrow$  soit mis à réagir avec un composé de formule  $Y-L_1$  tel que décrit précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



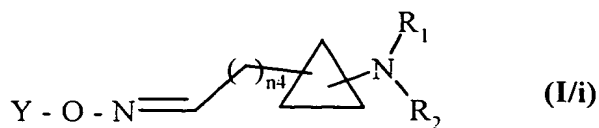
dans laquelle  $Y$ ,  $n_2$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que décrits précédemment,

10  $\Rightarrow$  soit mis à réagir avec du  $SOCl_2$  puis traités par un composé de formule (X) tel que décrit précédemment pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I),



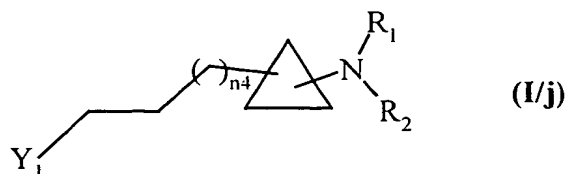
dans laquelle  $Y_1$ ,  $n_2$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que décrits précédemment,

15  $\Rightarrow$  soit soumis à l'action d'un agent oxydant, l'aldéhyde intermédiaire obtenu étant alors mis à réagir avec une hydroxylamine de formule (XII) telle que décrite précédemment, et dans laquelle  $Y_2$  représente spécifiquement un atome d'hydrogène puis si on le souhaite les composés obtenus sont soumis à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que décrite précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Y$  sont tels que définis dans la formule (I) et  $n_4$  représente un entier de valeur  $(n_2-1)$  avec  $n_2$  tel que défini précédemment,

↳ soit traités, après action d'un agent oxydant, dans des conditions de réaction de Wittig, puis traités dans des conditions de réduction classique de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :

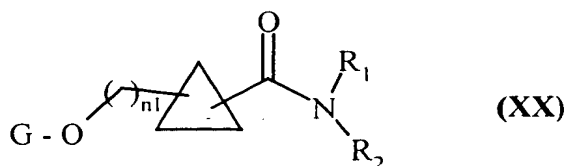


5 dans laquelle  $Y_1$ ,  $n_4$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que décrits précédemment,

★ soit mis à réagir en présence de  $Me_3Al$  dans un solvant apolaire, avec un composé de formule (XIX) :

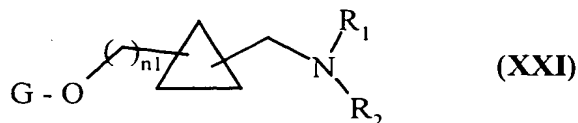


10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (XX) :



dans laquelle  $n_1$ ,  $G$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

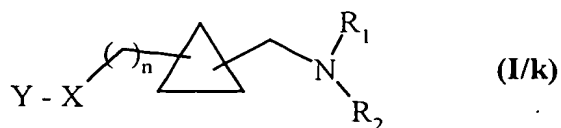
composés de formule (XX) qui sont soumis à l'action d'un agent réducteur classiquement utilisé en synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (XXI) :



15

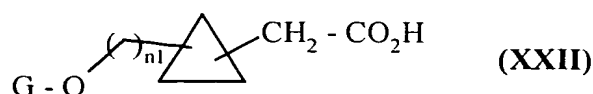
dans laquelle  $G$ ,  $n_1$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXI) qui peuvent être soumis à l'ensemble des réactions auxquelles sont soumis les composés de formule (VII), pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :

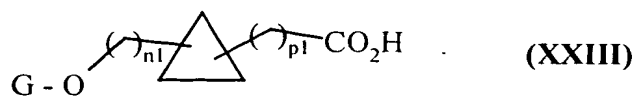


dans laquelle X, Y, n, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

\* soit mis à réagir avec du chlorure de thionyle, dans le cas où R représente un atome d'hydrogène, puis mis en présence de diazométhane en milieu aqueux, pour conduire aux composés de formule (XXII) :

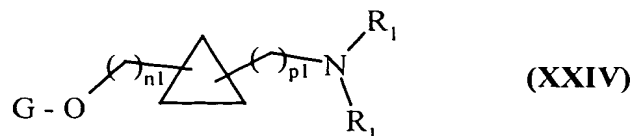


dans laquelle n<sub>1</sub> et G sont tels que définis précédemment, composés de formule (XXII) qui peuvent à nouveau subir plusieurs fois la même série de réaction, pour conduire aux composés de formule (XXIII) :



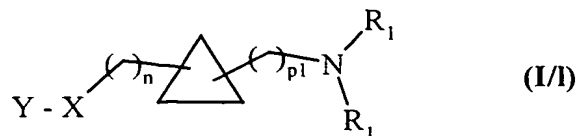
dans laquelle n<sub>1</sub> et G sont tels que définis précédemment, et p<sub>1</sub> représente un entier compris entre 2 et 6 inclus,

composés de formule (XXIII) qui sont mis à réagir avec du diphenylphosphoryle azide, hydrolysés puis traités avec un composé de formule (VIA) tel que décrit précédemment, pour conduire aux composés de formule (XXIV) :



dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I) et G, n<sub>1</sub> et p<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXIV) qui peuvent être soumis à l'ensemble des réactions auxquelles sont soumis les composés de formule (VII), pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle X, Y, R<sub>1</sub> et n sont tels que définis dans la formule (I) et p<sub>1</sub> est tel que défini précédemment,

l'ensemble des composés de formule (I/a) à (I/l) formant l'ensemble des composés de l'invention qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et qui sont transformés, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

13- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles, en tant que médicament, comme ligand nicotinique spécifique des récepteurs  $\alpha 4\beta 2$ .

14- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12, contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits de mémoire associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome de Tourette, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, du sevrage tabagique et de la douleur.

15- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits de mémoire associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff ou les démences frontales et sous-corticales.



24

24

24